

# FIBROGÉNESIS HEPÁTICA: MECANISMOS

**Ramón Bataller**  
*Servicio de Hepatología*  
*Hospital Clínic*  
*IDIBAPS*  
*Barcelona*

# **Fibrosis hepática**

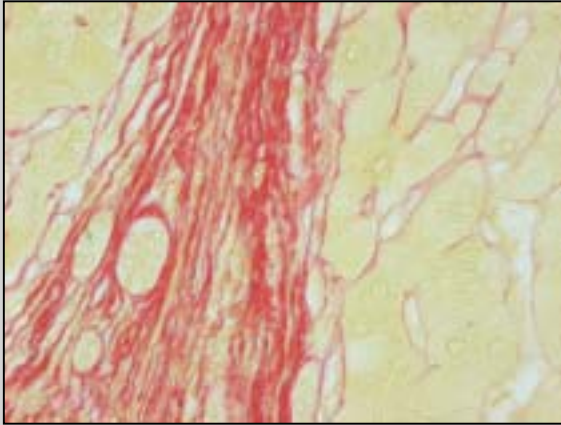
- 1. Aspectos generales.**
- 2. Historia natural.**
- 3. Patogenia: bases celulares.**
- 4. Patogenia: bases moleculares.**
- 5. Tratamiento basado en la patogenia.**

# Fibrosis hepática

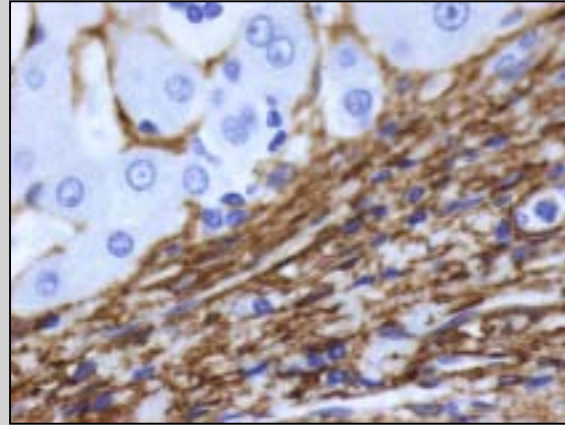
- 1. Aspectos generales.**
2. Historia natural.
3. Patogenia: bases celulares.
4. Patogenia: bases moleculares.
5. Tratamiento basado en la patogenia.

# Fibrosis hepática

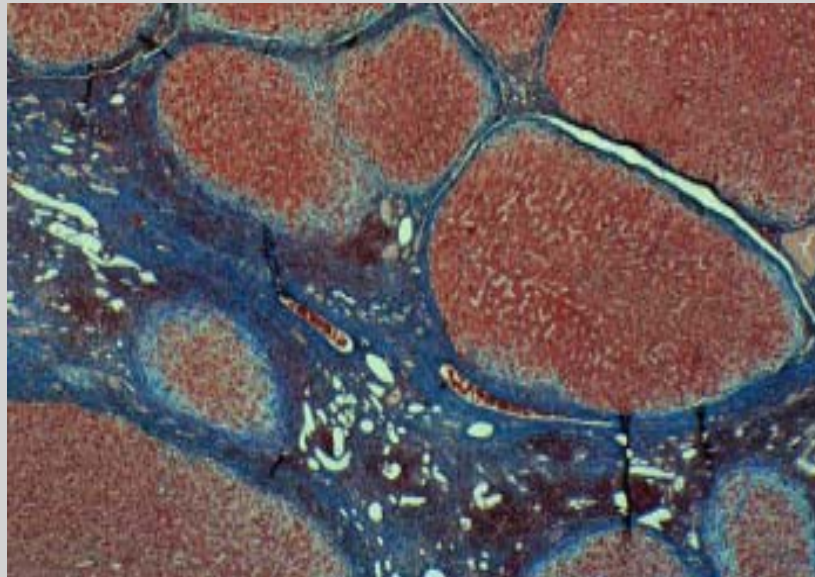
- ✓ La fibrosis hepática es el depósito progresivo de matriz extracelular, principalmente colágeno fibrilar, que se observa en las enfermedades hepáticas crónicas.
- ✓ La fibrosis es un proceso altamente dinámico y potencialmente reversible.
- ✓ Fibrosis avanzada (F4 de Metavir)  $\neq$  a cirrosis hepática. La cirrosis además comprende nódulos macroscópicos de regeneración y alteraciones de la microcirculación.



**Tinción de  
Sirius red**



**Miofibroblastos  
(actina)**



**Tricrómico**

# Fibrosis hepática

1. Aspectos generales.
- 2. Historia natural.**
3. Patogenia: bases celulares.
4. Patogenia: bases moleculares.
5. Tratamiento basado en la patogenia.

# Historia natural de las hepatopatías crónicas

**Metavir**

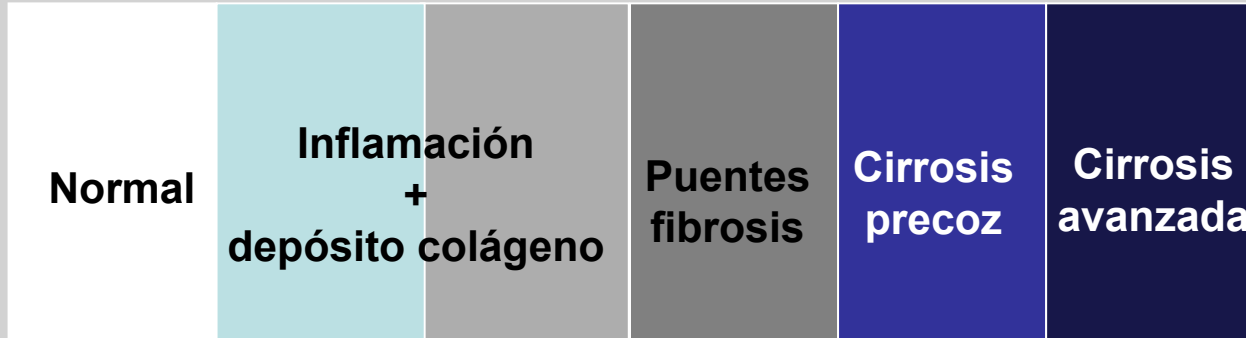
**I**

**II**

**III**

**IV**

**IV**



**Gradiente  
Pportal**

**2-4**

**2-5**

**4-8**

**8-12**

**>12**



**Hepatitis crónica C**

**?**



**Fibrosis avanzada**

# Hepatitis crónica C

## FACTORES VIRALES

*Carga viral  
Genotipo  
Fuente de infección*

?

+

EDAD  
SEXO

## FACTORES GENÉTICOS

*HFE heterocigoto  
SNPs en citoquinas*

+

+

## CONSUMO TÓXICOS

*Alcohol  
Cannabis  
Tabaco (?)*

## FACTORES METABÓLICOS

*Resistencia a la insulina  
Obesidad  
Diabetes Mellitus*

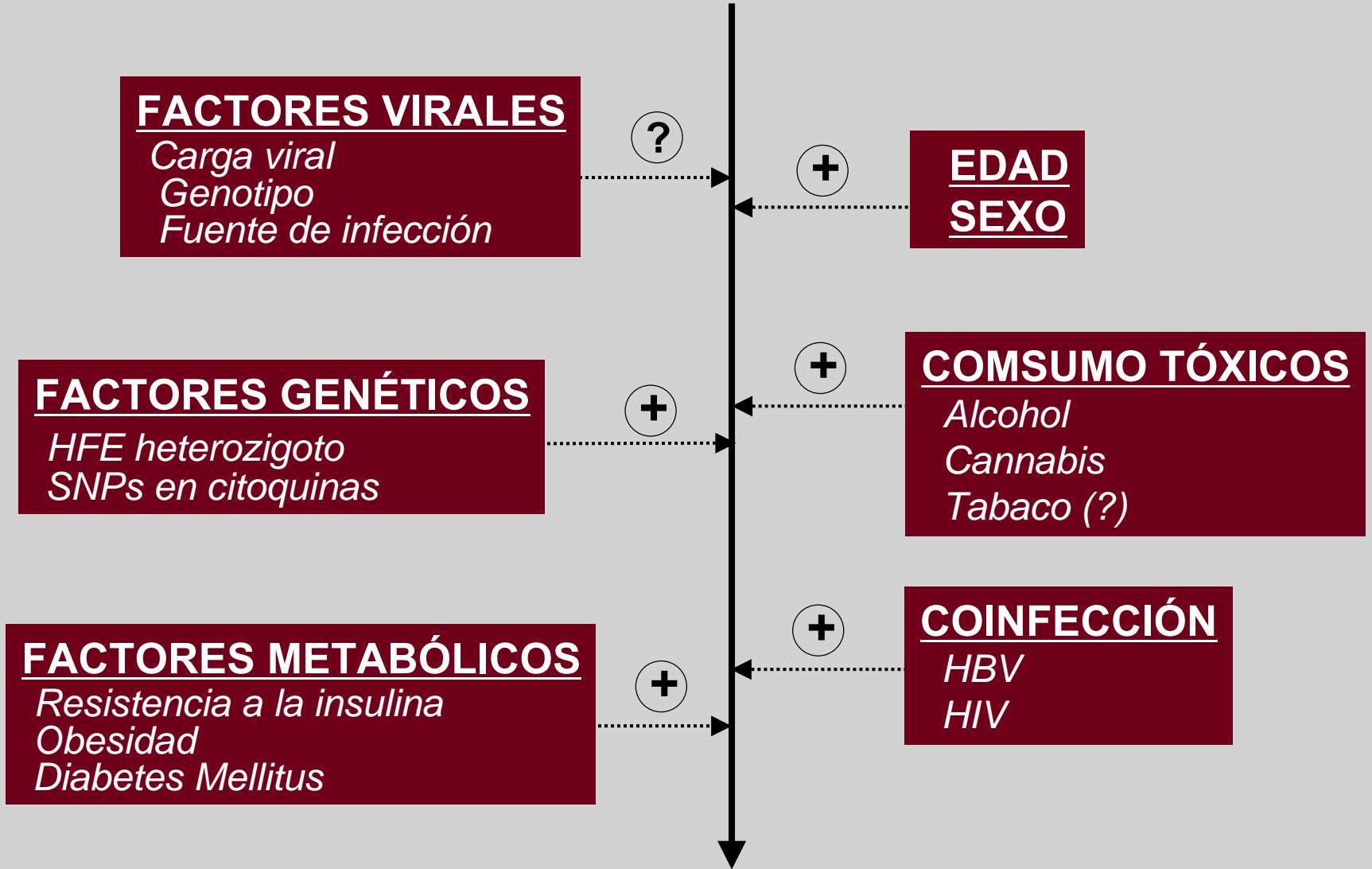
+

+

## COINFECCIÓN

*HBV  
HIV*

**Fibrosis avanzada**



# Historia natural de la fibrosis hepática por HCV

**Lenta** *Mujeres, edad joven, factores genéticos, no tóxicos* **>30 años**

80%

80%

20%

1-5%/año

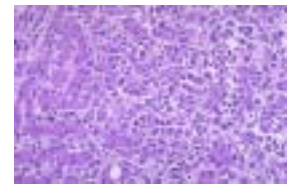
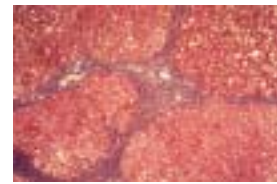
**Infección  
aguda**

**Infección  
crónica**

**Hepatitis  
crónica**

**Cirrosis**

**Cáncer  
hepático**



**Metavir**

0.....1.....2.....3.....4

**Progresión de la fibrosis**

**Rápida**

**<20 años**

*Alcohol, HBV/HIV, trasplante, sdr. metabólico*

# Historia natural de la hepatopatía alcohólica

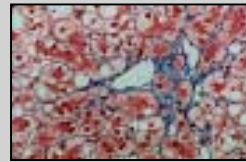
Hígado normal

80-90%



Esteatosis

20-40%



Fibrosis

8-20%



Cirrosis

3-10%

20-40%



Descompensación

CHC

Mujer

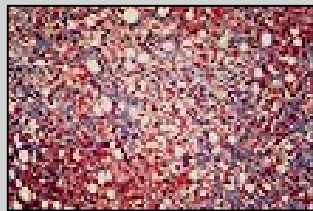
Cantidad/"binge"

HCV, HBV, HIV

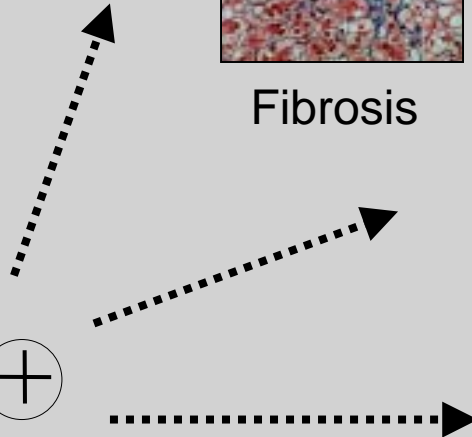
Hemocromatosis

Factores genéticos

Obesidad



Hepatitis alcohólica



# Fibrosis hepática

1. Aspectos generales.
2. Historia natural.
- 3. Patogenia: bases celulares.**
4. Patogenia: bases moleculares.
5. Tratamiento basado en la patogenia.

# Hígado normal

**Daño hepático**  
(Ej. hepatitis viral)

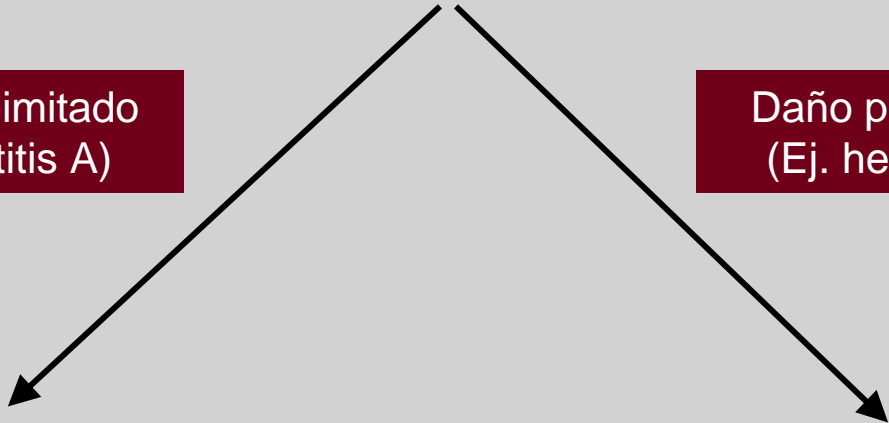


*Infiltrado inflamatorio*  
*Regeneración hepatocitos*  
*Síntesis de colágeno*  
*Angiogénesis*

## Reparación tisular

**Daño autolimitado**  
(Ej. hepatitis A)

**Daño persistente**  
(Ej. hepatitis C)



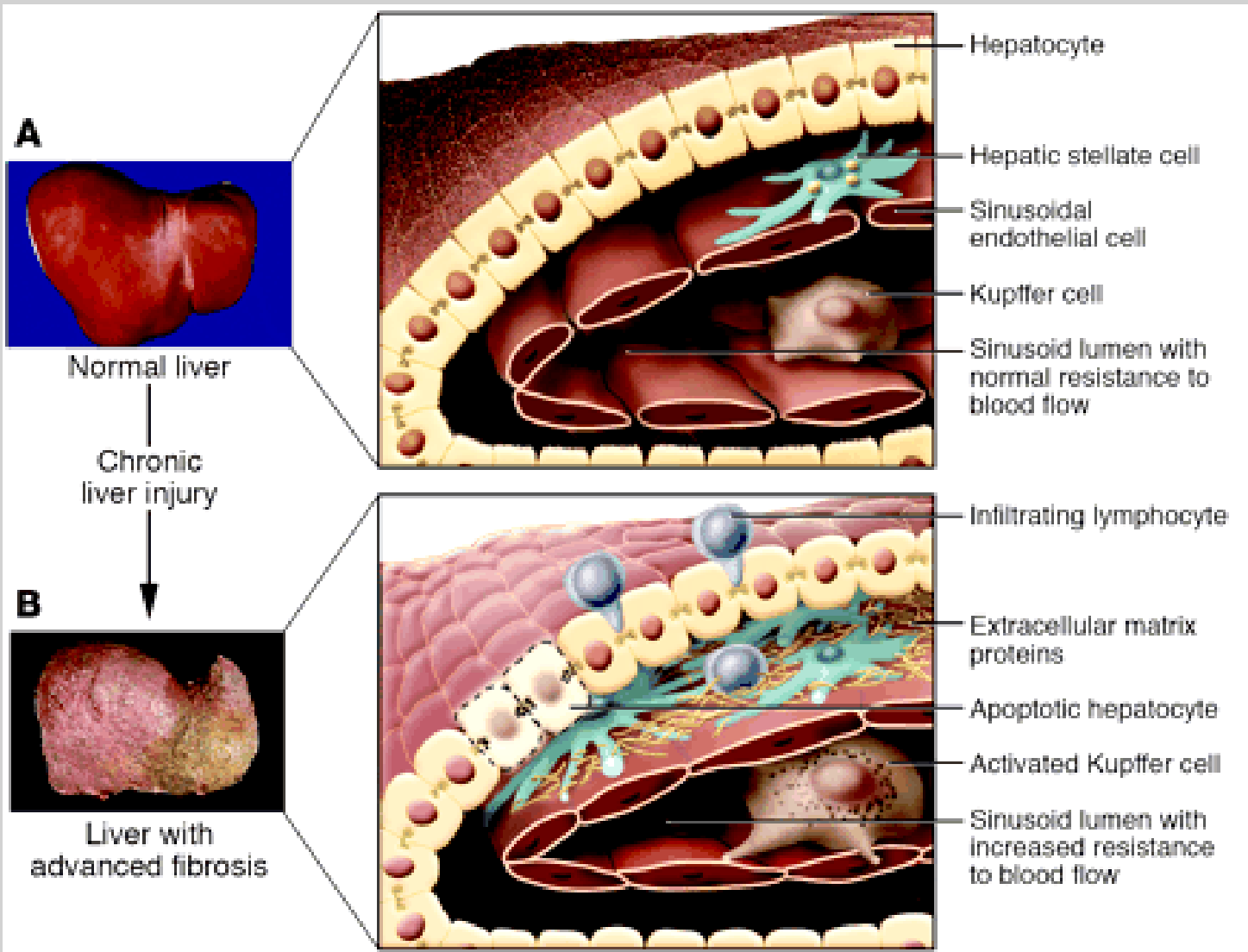
**Finalización del  
proceso reparativo**

**Fibrosis hepática**

**Hígado normal**

**Cirrosis hepática**

# Fibrosis hepática: bases celulares



# Fibrosis hepática

1. Aspectos generales.
2. Historia natural.
3. Patogenia: bases celulares.
- 4. Patogenia: bases moleculares.**
5. Tratamiento basado en la patogenia.

# HERRAMIENTAS PARA INVESTIGAR LAS BASES MOLECULARES DE LA FIBROSIS HEPÁTICA

Nivel celular → CÉLULAS ESTRELLADAS HEPÁTICAS

Nivel experimental → RATAS  
○  
RATONES

- Tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>)
- Tioacetamida
- Dimetilnitrosamina (DMN)
- Ligadura conducto biliar
- Alcohol intragástrico (Tsukamoto-French)
- Suero heterólogo
- Dieta deficiente en metionina y colina
- Dietas ricas en grasas/carbhidratos
- Expresión del genoma del HCV

Nivel traslacional  
- clínico → EXPRESIÓN GÉNICA-PROTEICA-SIGNALING  
ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS  
ESTUDIOS CONTROLADOS

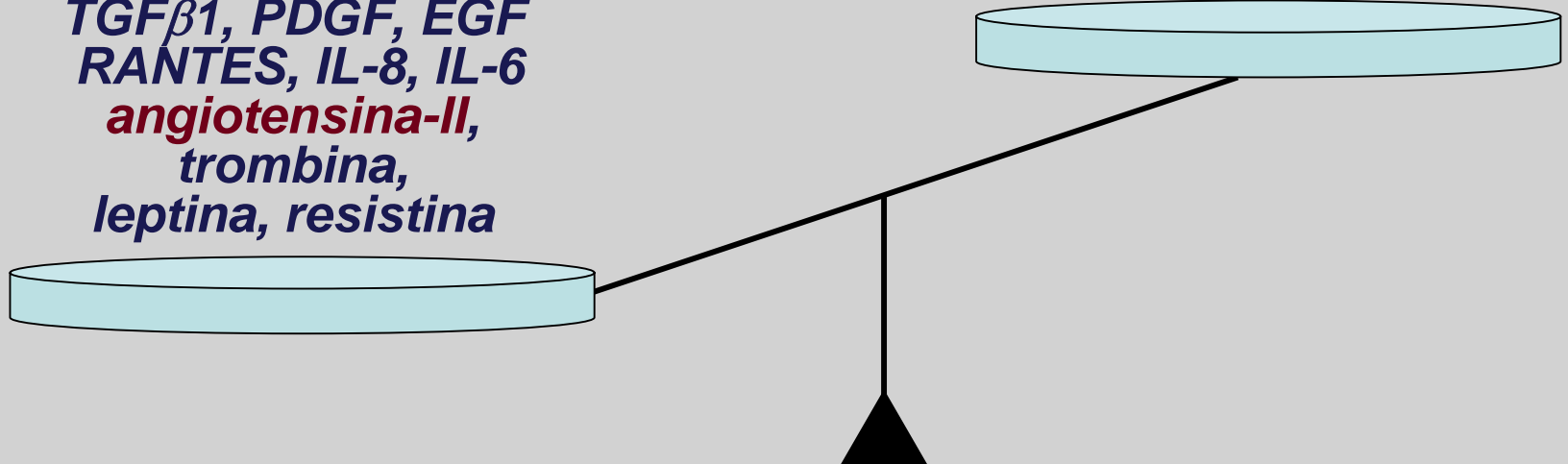
# MEDIADORES DE LA FIBROSIS HEPÁTICA

## PRO-FIBROGÉNICOS

*TGF $\beta$ 1, PDGF, EGF  
RANTES, IL-8, IL-6  
angiotensina-II,  
trombina,  
leptina, resistina*

## ANTI-FIBROGÉNICOS

*HGF, IGF-2,  
adrenomedulina  
IL-10, interferones,  
PGE2, oxido nítrico,  
relaxina, ghrelina  
adiponectina*



# Fibrosis hepática

1. Aspectos generales.
2. Historia natural.
3. Patogenia: bases celulares.
4. Patogenia: bases moleculares.
- 5. Tratamiento basado en la patogenia.**

# ESTRATEGIAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS HEPÁTICA

## 1. Tratar el agente causal:

- Tratamiento antiviral (HCV/HBV).
- Abstinencia alcohólica.
- Resolver obstrucción biliar.
- Tratar la enfermedad autoinmune.
- Tratar la obesidad.

## 2. Tratar factores profibrogénicos:

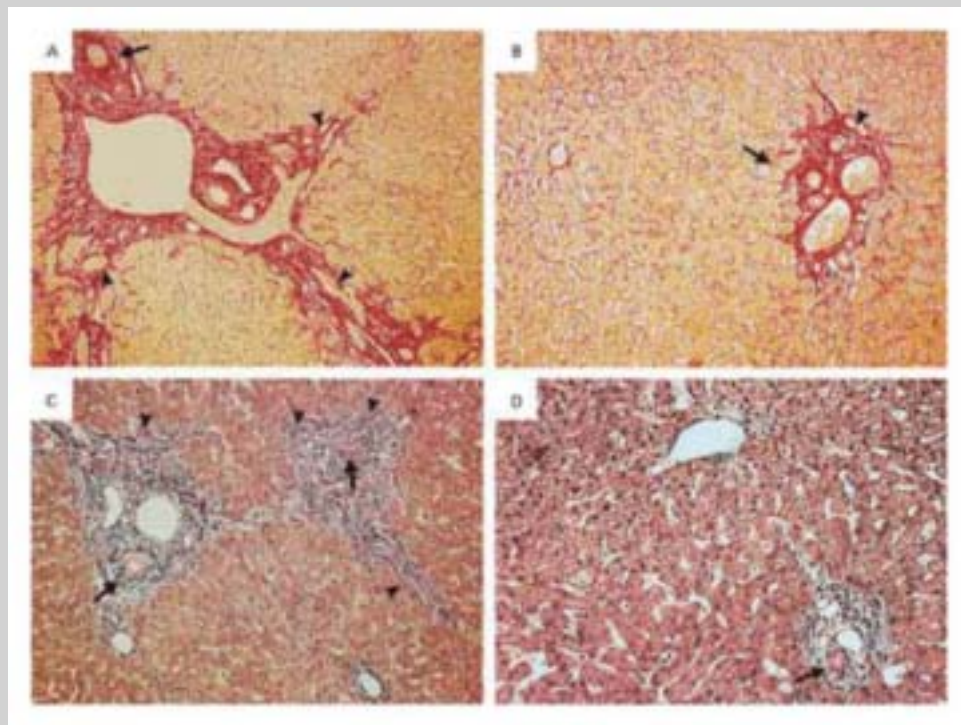
- Tratar el síndrome metabólico.
- Abstinencia alcohólica en bebedores moderados
- Abstinencia cannabis.

## 3. Usar fármacos antifibrogénicos

# REVERSIBILIDAD DE LA FIBROSIS HEPÁTICA AVANZADA SECUNDARIA A COLESTASIS CRÓNICA

Pre-cirugía

Post-cirugía



## DIFICULTADES PARA ESTABLECER TRATAMIENTOS ANTIFIBROGÉNICOS HEPÁTICOS

- ✓ La reversibilidad de la fibrosis hepática es mayor en roedores que en humanos.
- ✓ Se requiere un tratamiento prolongado para lograr disminución de la fibrosis.
- ✓ Necesidad de biopsia hepática para cuantificar cambios en el grado de fibrosis.
- ✓ La mayoría de grupos de investigación dedicados a la fibrosis no han realizado estudios clínicos controlados.

# TRATAMIENTOS ANTIFIBROGÉNICOS HEPÁTICOS

	<u><i>In vitro</i></u>	<u><i>In vivo</i></u>	<u>Clínico</u>
N-acetilcisteína	+	+	+/-
Interleuquina-10	+/-	-	+
<b>Inhibidores SRA</b>	<b>++</b>	<b>+++</b>	<b>+/-</b>
Interferón- $\alpha$	+	+	+
Fosfatidilcolina	+	++	+/-
Hierbas (Sho-saiko-to)	++	++	+
Sensib. insulina	+	++	+/-
Ghrelina	++	+++	?
Antagonistas CB1	++	++	?

# EFECTO DEL TRATAMIENTO CON LOSARTAN SOBRE LA EXPRESIÓN DE GÉNICA HEPÁTICA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C

	<b>Baseline</b>	<b>End of treatment</b>	<i>p</i>
Procollagen 1 $\alpha$ (I) §	25.7 $\pm$ 4.7	17.1 $\pm$ 1.4	0.046
Procollagen 4 $\alpha$ (I) §	20.8 $\pm$ 5.0	17.6 $\pm$ 4.7	0.027
<i>ut</i> -PA §	1.03 $\pm$ 0.14	0.53 $\pm$ 0.10	0.046
RAC-1 §	3.65 $\pm$ 0.68	3.18 $\pm$ 0.61	0.046
CAT §	490 $\pm$ 181	396 $\pm$ 156	0.027

## IDEAS CLAVE

- ✓ La fibrosis hepática es un proceso dinámico potencialmente reversible.
- ✓ Las bases celulares y moleculares de la fibrosis se han descrito fundamentalmente en roedores.
- ✓ Hay factores ambientales y genéticos que influyen en la progresión de la fibrosis.
- ✓ El tratamiento de la fibrosis se basa en eliminar la causa y los factores profibrogénicos.
- ✓ Los tratamientos antifibrogénicos deben ser evaluados en estudios controlados.

# ODA AL HÍGADO

..... monarca oscuro,  
distribuidor de mieles y venenos,  
regulador de sales,  
de tí espero justicia:  
Amo la vida: Cúmpleme! Trabaja!  
No detengas mi canto.....

DON PABLO  
EST ICI

*Pablo Neruda*